Tome 64, nº 36. — Décembre 1957

La dissociation medullo-corticale dans l'organogenèse des glandes génitales des amphibiens et le problème des gonades vestigiales chez certains vertébrés

par

L. GALLIEN

(Laboratoire d'Embryologie, Faculté des Sciences de Paris)

Il est classique de concevoir la gonade des Vertébrés tétrapodes comme fondamentalement bisexuée dans les stades initiaux de son développement. Deux territoires, l'un périphérique le cortex ayant la valeur d'un inducteur gynogène, l'autre axial la medulla représentant l'élément inducteur androgène, sont mis en place au cours de l'embryogenèse. Ainsi et dans un premier temps se trouve réalisé le stade de la gonade indifférenciée. Celle-ci pourra évoluer dans le sens mâle ou femelle au cours du second temps de l'organogenèse génitale, selon la prévalence de l'un des territoires inducteurs et l'involution de l'autre. La différenciation sexuelle finale est la résultante de l'antagonisme medullo-cortical. Ajoutons que les gonocytes, localisés primitivement dans l'épithélium germinatif cortical, coloniseront la medulla (évolution mâle) ou demeuront dans le cortex (évolution femelle). Leur cytodifférenciation en spermatogonies ou ovogonies s'effectuera conformément à la nature du territoire inducteur où ces gonocytes végéteront.

Ces faits peuvent être considérés comme bien établis, chez les Amphibiens en particulier, où l'on a pu d'une part réaliser l'inversion totale et physiologiquement fonctionnelle du sexe génétique, et d'autre part démontrer par des croisements entre sujets de même

sexe génétique le bien fondé de la conception « homogamétie-hétérogamétie » du sexe.

Il restait cependant dans nos interprétations de l'embryogenèse causale des gonades un point dont l'analyse est beaucoup moins avancée. Il s'agit de la réalisation de l'état indifférencié de la gonade, dans le premier temps de son développement. La mise en place des territoires medullaire et cortical réalise une relation $\frac{\text{medulla}}{\text{cortex}}$ caractérisée par la masse de chaque territoire ainsi que par les relations spatiales et temporelles de ces deux éléments.

On peut se demander quelle serait l'évolution d'une gonade pour laquelle ce rapport serait altéré d'emblée, par exemple par la déficience totale ou subtotale du composant médullaire? Se trouverait-on ramené à l'évolution résultant du jeu antagoniste des deux territoires inducteurs, telle qu'elle se produit dans la phase de différenciation et où la prévalence de l'un des composants du couple inducteur assure l'évolution mâle ou femelle? En d'autres termes et pour reprendre l'exemple évoqué ci-dessus d'un déficit médullaire, obtiendrait-on dans ce cas une glande femelle se développant selon un rythme normal indépendamment du sexe génétique de l'individu?

Analyse de l'effet paradoxal des stéroides androgènes chez les Urodèles.

Nous avons été amenés à aborder ce problème, voici quelques années (Gallien 1954) à la suite de l'étude de certains effets paradoxaux des hormones stéroïdes sexuelles chez les Amphibiens. L'exemple le plus suggestif est fourni par l'action de l'hormone mâle chez les Urodèles (Foote 1941, Gallien 1954). Chez *Pleurodeles waltii* où j'ai particulièrement analysé cette action, on constate les faits suivants. L'hormone mâle (propionate de testostérone) administrée pendant toute la vie larvaire aux animaux, entraîne une inhibition profonde du développement des gonades dans les deux sexes. Le mésonéphros présente des lésions plus ou moins poussées. L'examen histologique des gonades vestigiales montre que dans celles-ci le tissu médullaire est pratiquement absent. Le cortex est partiellement inhibé, le nombre de gonocytes

réduit. Au cours du développement post-larvaire et après cessation du traitement hormonal, la gonade reprend très lentement sa croissance et finalement au bout de deux ans, un ovaire fonctionnel se trouve édifié dans 100% des cas. En somme le traitement androgène supprime le composant medullaire par une action pathogène. Celle-ci retentit également sur le mésonéphros, provenant comme la medulla du blastème rénal. Le composant somatique qui demeure dans la gonade est le cortex. Celui-ci réduit se développera et, hébergeant les gonocytes, induira ceux-ci à subir la cytodifférenciation en ovogonies. Ainsi s'explique ce phénomène qualifié de paradoxal.

En reprenant l'analyse de l'expérience il apparaît qu'elle est susceptible de deux interprétations permettant de rendre compte du caractère vestigial de la gonade à la métamorphose. On peut admettre que l'action pathogène de l'hormone mâle s'exerce sur les deux composants de la gonade, mais d'une manière differencielle. Elle entraîne la destruction totale de la medulla, l'inhibition partielle du cortex. Enfin elle freine la multiplication des gonies primordiales. C'est cette explication que j'ai retenue d'abord. On peut supposer cependant que l'effet androgène primaire s'exerce sur la mise en place et la différenciation du blastème mésonéphrétique, entraînant en particulier cette inhibition médullaire si caractéristique. Mais l'hormone mâle n'aurait pas nécessairement d'effet direct sur le cortex primitif peuplé des gonies primordiales, la déficience corticale aboutissant en somme à réaliser un rapport $\frac{\text{medullo}}{\text{cortical}}$ tendant vers une certaine constance. En d'autres termes, il ne pourrait y avoir dans le premier temps d'édification d'une gonade, un développement normal du cortex en l'absence de medulla. Le déficit cortical se traduit à son tour sur la multiplication des gonocytes en entraînant une chute du taux des mitoses goniales.

Dissociation medullo-corticale expérimentale.

Ces hypothèses m'ont incité à confier à un élève Ch. Houillon (1953-1956) la conduite d'une expérience dont le but était de réaliser, directement et électivement l'inhibition médullaire, sans faire intervenir un agent pathogène, dont on peut toujours penser

qu'il agit simultanément à des degrés divers sur les trois constituants du système germinal: medulla, cortex, gonies. Des expériences préliminaires avaient montré que chez le Pleurodèle, l'uretère primaire exerçait un effet d'induction sur le blastème mésonéphrétique lors de la constitution du rein. On pouvait donc imaginer que la chute de l'action inductrice consécutive à l'absence de l'uretère primaire se traduirait par une inhibition de l'apport médullaire au cours du premier temps de l'édification des gonades, aboutissant à l'état indifférencié.

Grâce à un obstacle mécanique constitué par un greffon d'ectoderme implanté en arrière du pronéphros, on empêche la poussée de l'uretère primaire vers le futur cloaque. L'opération unilatérale est faite au stade neurula (90 heures). Dans ces conditions seuls des vestiges très réduits de gonades s'édifient. Ils sont situés au niveau des quelques nodules mésonéphrétiques présents. Parfois l'agénésie de la gonade est totale. On réalise une situation comparable à celle qu'impose un traitement hormonal androgène. Les gonades vestigiales qui ce développent sont des ovaires ou des testicules. Il faut donc admettre que des éléments médullaires discrets ont pu venir au contact de l'épithélium germinatif du côté opéré. Ceci est, en vérité, corroboré par le fait que les gonades vestigiales s'édifient au niveau de nodules mésonéphrétiques eux-mêmes vestigiaux.

L'évolution des gonies est intéressante à suivre. Au début de l'édification des gonades et jusqu'au 25e jour, il existe de chaque côté du corps, une cinquantaine de gonies dans la crête génitale. Ceci montre que l'opération ne lèse pas initialement la crête génitale du côté opéré. Par la suite, du côté normal le nombre des gonies augmente rapidement, il est de l'ordre de 400 chez les larves de 50 jours, Au même âge ce nombre est tombé à 35 du côté opéré. Cette chute va de pair avec l'inhibition du développement cortical.

Pendant la vie larvaire et après la métamorphose les gonades vestigiales n'évoluent pas s'il s'agit de testicules. A deux ans la glande demeure extrêmement réduite, les mitoses goniales sont rares, les cellules germinales restent au stade de spermatogonies primaires, la plupart disparaissent. Dans le cas d'ovaires, nous observons une croissance très lente. Les ovocytes peu nombreux d'abord, se multiplient et effectuent leur vitellogenèse. Finalement un petit ovaire se constitue. Celui-ci demeure très réduit, même

chez un adulte de 18 mois. Le parallélisme avec ce qui se passe dans l'effet paradoxal dû à un traitement androgène est frappant. Le point essentiel est que dans les deux cas on obtient une gonade vestigiale. L'explication du résultat paraît assez simple lorsqu'il s'agit d'un testicule, se développant après blocage de l'uretère primaire. Dans ce cas le déficit du territoire médullaire de valeur androgène, entraîne l'absence du développement testiculaire. Pour comprendre l'inhibition du développement ovarien, il faut admettre que le cortex ne peut se développer normalement en cas de déficit marqué de medulla, en d'autres termes qu'un rapport $\frac{\text{medullo}}{\text{cortical}}$ d'une certaine constance, tend à se réaliser au cours de l'édification de la gonade indifférenciée.

Les gonades vestigiales naturelles et leur interprétation.

Les expériences relatives à l'effet paradoxal et au blocage de l'uretère primaire chez les Urodèles sont de nature à nous éclairer sur l'interprétation de deux phénomènes curieux observés dans la gonadogenèse des Vertébrés. Nous voulons parler de l'organe de Bidder des Crapauds et de l'ovaire droit de la Poule et de la plupart des Oiseaux.

Cas de l'organe de Bidder des Crapauds.

Chez les Crapauds et singulièrement chez *Bufo vulgaris* où les faits ont été soigneusement analysés, il existe à l'apex des gonades dans les deux sexes, une formation ovarienne vestigiale, le corps de Bidder. L'étude de l'organogenèse des glandes génitales révèle que dans la future région bidderienne aucun cordon sexuel médullaire ne pénètre. Selon Witschi (1933), ce déficit en territoire inducteur androgène, laisse seul en place le cortex. Celui-ci évolue eu conséquence en ovaire mais reste vestigial et donne le corps de Bidder. On sait depuis les belles expériences de Harms (1921-1926) et Ponse (1925-1927) que la castration dans les deux sexes de la gonade fonctionnelle lève cette sorte d'inhibition exercée par celle-ci sur le corps de Bidder. Ce dernier après une telle opération évolue lentement en un ovaire qui devient fonctionnel. Il faut noter que l'opération a été faite sur des adultes ou de jeunes animaux, mais

toujours bien après la différenciation testiculaire ou ovarienne de la gonade normale. Il faut encore retenir que lors de l'organogenèse des gonades, le corps de Bidder se différencie en ovaire, avant le reste de la gonade que pour la commodité de l'exposé nous qualifierons de normale. On ne peut donc pas parler à ce stade d'une inhibition de celle-ci sur l'ovaire bidderien. On comprend mal que chez une femelle l'ovaire fonctionnel puisse exercer une inhibition sur le petit élément ovarien bidderien. La conclusion est que si le corps de Bidder chez une femelle n'évolue pas après la métamorphose en ovaire vrai, c'est que ovaire bidderien et ovaire normal n'ont pas exactement la même valeur organogénétique.

On peut à la suite des expériences de Houillon rapportées ci-dessus, proposer une interprétation satisfaisante de l'édification du corps de Bidder. C'est parce que dans la région apicale bidderienne, il n'existe pas, au cours du stade indifférencié, de constituant médullaire que le cortex évolue en ovaire bidderien d'une part; c'est d'autre part l'absence de territoire androgène qui maintient au cours de la différenciation générale du sexe, le territoire cortical ovarien de la région bidderienne en son état vestigial.

Il est possible que plus tard la gonade normale fonctionnelle relaie cette inhibition primitive, par exemple en monopolisant l'effet des gonadotrophines hypophysaires, lorsque l'hypophyse est devenue pleinement fonctionnelle. A cet égard Houillon a réalisé une expérience qui rappelle celles de Harms et Ponse. Si chez des Pleurodèles opérés comme nous l'avons exposé et possédant d'un côté une gonade vestigiale, on pratique l'ablation de la gonade normale, on assiste alors au développement du testicule ou de l'ovaire vestigial présents du côté opéré. Si dans une telle expérience, on réalise simultanément l'hypophysectomie de l'animal, les gonades vestigiales demeurent bloquées en cet état.

Cas de l'ovaire droit chez la Poule.

On sait que la plupart des Oiseaux et plus spécialement la Poule présentent une disposition anatomique particulière des gonades femelles. Il existe un seul ovaire fonctionnel à gauche et un ovaire rudimentaire à droite. Cette asymétrie se réalise au cours de l'organogenèse et de la différenciation des gonades entre le troisième et le huitième jour de l'incubation.

Le développement de la gonade droite chez la Poule est caractérisé par les faits suivants. Une première poussée de cordons médullaires s'effectue et met en place l'équivalent d'un territoire inducteur androgène. Cependant le cortex reste vestigial et la seconde poussée de cordons sexuels de signification gynogène n'a pas lieu. Au total il se réalise à droite dans un organisme femelle, une déficience du composant cortical gynogène. On observe corrélativement une chute marquée du nombre des gonocytes du côté droit. En même temps la gonade reste vestigiale et la medulla n'évolue pas. Cependant si on castre une jeune femelle peu après l'éclosion (Benoit 1923-1932) le territoire de potentialité mâle se développe en une formation testiculaire, et ce testicule montre parfois des spermatozoïdes. Il est naturellement assez séduisant de rapprocher ces phénomènes dont l'effet primaire est là encore une rupture de l'équilibre medullo-cortical initial (ici c'est le cortex qui est défaillant) des cas que nous venons d'évoquer.

En conclusion, l'analyse des expériences faites chez les Amphibiens et au cours desquelles on réalise expérimentalement une dissociation medullo-corticale dans la mise en place des deux territoires inducteurs de la gonade embryonnaire, montre qu'il existe une relation d'activités synergétiques entre cortex et medulla, dans un premier temps du développement de la gonade embryonnaire. Un déficit médullaire est suivi d'un hypodéveloppement cortical. Ultérieurement lorsque la gonade est différenciée des interventions, telles des castrations réalisées selon diverses modalités, permettent au composant demeuré vestigial de manifester un réveil de son développement. L'analyse des processus permet de proposer une interprétation rationelle de l'existence de certaines formations de gonades vestigiales naturelles chez les Vertébrés, en particulier de l'organe de Bidder des Crapauds et de l'ovaire droit des Oiseaux.

Qu'il me soit permis en proposant ces quelques réflexions, de les offrir en hommage à Kitty Ponse qui a apporté une si brillante contribution à ce problème.

BIBLIOGRAPHIE

Benoit, J. 1923. *Transformation du sexe par ovariotomie précoce chez la poule domestique.* C. R. Acad. Sc. 177: 1074.

— 1932. *L'inversion sexuelle de la poule déterminée par l'ablation de l'ovaire gauche.* Arch. Zool. exp. et gén. 73: 1.

Foote, C. L. 1941. *Modification of sex-development in the marbled Salamandres by administration of synthetic sex-hormones.* J. Exp. Zool. 85:291.

Gallien, L. 1954. *Inversion expérimentale du sexe sous l'action des hormones sexuelles chez le Triton Pleurodeles waltii* Michah. *Analyse des conséquences génétiques.* Bull. Biol. France et Belgique. 88: 1.

Harms, J. W. 1921. *Verwandlung des Bidderschen Organes in ein Ovarium beim Männchen von Bufo vulgaris.* Zool. Anz. 53: 253.

— 1926. *Beobachtungen über Geschlechtsumwandlung reifer Tiere und deren* F_2 *Generation.* Zool Anz. 67: 79.

Houillon, Ch. 1953. *Agenèsie unilatérale du mésonépros et développement de la gonade chez Pleurodeles waltii* Michah. C. R. Acad. Sc. 236: 1079.

— 1956. *Recherches expérimentales sur la dissociation medullo-corticale dans l'organogenèse des gonades chez le Triton, Pleurodeles waltii* Michah. Bull. Biol. France et Belgique. 90: 359.

Ponse, K. 1925. *Ponte et développement d'œufs provenant de l'organe de Bidder d'un crapaud mâle féminisé.* C. R. Soc. Biol. 92: 592.

— 1927. *L'évolution de l'organe de Bidder et la sexualité chez le Crapaud.* Rev. Suisse Zool. 34: 217.

Witschi, E. 1933. *The nature of Bidder's organ in the toad.* Amer. J. Anat. 52: 461.